

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63310827 A**

(43) Date of publication of application: **19.12.88**

(51) Int. Cl

**A61K 31/455
A61K 47/00**

(21) Application number: **62146954**

(22) Date of filing: **15.06.87**

(71) Applicant: **SANWA KAGAKU KENKYUSHO
CO LTD**

(72) Inventor: **KURONO MASATSUNE
KOJIMA AKIO
INOUE TSUNEAKI
SATO MAKOTO
WATANABE KOJI
SUGIMOTO MANABU
KONDO YOSHIYA
SAWAI KIICHI**

**(54) SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL
CONTAINING NICOTINIC ACID DERIVATIVE AS
PRINCIPAL AGENT**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled sustained release pharmaceutical with markedly low manifestation ratio of side effects, such as flush, and severity thereof and remarkably high bioavailability, by using a water-soluble high polymer substance as a sustainedly releasing carrier.

CONSTITUTION: A sustained release pharmaceutical obtained by adding a water-soluble high polymer substance selected from hydroxypropyl cellulose, CMC,

methyl cellulose, pullulan, PVA, glucomannan, etc., as a sustainedly releasing carrier to a principal agent consisting of a nicotinic acid derivative selected from nicotinamide, nicomol, hepronicate, ricenitol, inositol hexanicotinate, tartaric acid nicotinic alcohol and nicotinic acid dl- α -tocopherol, as necessary, blending a lubricant, excipient, etc., and preparing the pharmaceutical by a conventional method. The water-soluble high polymer substance is preferably selected so as to prolong residence time in the stomach and the amount thereof contained is 10W99wt.%, especially 25W90wt.% based on the total weight of the pharmaceutical.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-310827

⑩ Int.Cl.⁴
A 61 K 31/455
47/00識別記号
330庁内整理番号
7431-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)12月19日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤

⑮ 特願 昭62-146954

⑯ 出願 昭62(1987)6月15日

⑰ 発明者 黒野 昌庸 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

⑰ 発明者 小島 明男 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

⑰ 発明者 井上 恒昭 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

⑰ 出願人 株式会社 三和化学研究所 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

⑰ 代理人 弁理士 佐々木 功

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 水溶性高分子物質を徐放化担体としていることを特徴とする、ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

(2) 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、アルラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、グルコマンナン及びアラビアゴムから選択された少なくとも一種の物質であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載のニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

(3) 主剤としてのニコチン酸誘導体がニコチン酸アミド、ニコモール、ヘアロニカート、ニセリトロール、イノシトールヘキサニコチネート、酒石酸ニコチニックアルコール及びニコチン酸

α -トコフェロールから選択された少なくとも一種の物質であることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載のニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

(4) 水溶性高分子物質の含有量が製剤総重量に対して10 - 99重量%殊に25 - 90重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1 - 3項の何れか1つに記載のニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

(5) 主剤であるニコチン酸誘導体の含有量が製剤総重量に対して90 - 1重量%殊に75 - 10重量%であることを特徴とする、特許請求の範囲第1 - 4項の何れか1つに記載のニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

(6) 散剤又はカプセル剤の形態を有していることを特徴とする、特許請求の範囲第1 - 5項の何れか1つに記載のニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は徐放性製剤に係り、特にニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤に係る。

(従来の技術)

ニコチン酸は抗高脂血症作用を有しているが、これを製剤化して経口投与すると激しいフラッシュを始めとし胃腸障害、耐糖能の低下、肝機能の低下等の副作用が発生する。このために、プロドラッグとしてのニコチン酸誘導体例えばニコモール、ヘプロニカート、ニセリトロール、イノシトールヘキサニコチネート、酒石酸ニコチニックアルコール、ニコチン酸 β - α -トコフェロール等が開発してきた。

しかしながら、これらのプロドラッグを主剤とし、一般的手法により製剤化して経口投与する場合にも、ニコチン酸自体を主剤とするものと比較して程度は弱く且つ患者の体质にも依存するが、投与後に短時間でフラッシュが発生する場合のある点に問題があった。尚、ニコチン酸をニコチン酸誘導体であるプロドラッグに代替することにより、フラッシュの発現率やその程度が有意に低下

することから、フラッシュは血中ニコチン酸濃度の急激な上昇によって生じるものと推定され、従ってフラッシュの抑制には血中ニコチン酸濃度の急激な上昇を抑制することが肝要とされるに至っている。

一般に、薬物の血中濃度の急激な上昇を抑制するには、徐放製剤化することが考えられるが、ニコチン酸誘導体に関連して述べれば、ニコモール、ヘプロニカート、ニセリトロール、イノシトールヘキサニコチネート等の溶解 pH 域は 4.0 以下であり、pH 4.0 以上では殆ど溶解せず、従って吸収部位は十二指腸及び小腸上部に限定されることになり、従って汎用の徐放製剤化技術であるフィルムコーティングやマイクロカプセル化等の膜制御法、非水溶性高分子物質やワックス等のマトリクスによる放出制御法、胃溶性と腸溶性と併せ有するようになす二元溶出製剤化法等は薬物の吸収部位を十二指腸及び小腸上部のみに設定できないので、フラッシュの発現は防止し得るも薬物の生物学的利用率を著しく低下させてしまう

ために、適用することができない。一方、プロドラッグとしての上記のニコチン酸誘導体を主剤とする薬物を胃内に滞留させて徐々に放出させるために適用可能と推定される他の徐放化製剤法としては、例えば、錠剤やカプセル剤等の径を大として胃における幽門部の早期通過を抑制する方法(緒方等「製薬工場」第 3 卷第 9 号第 477 頁、1983 年)があり、又中空に成形し、外層に薬物をコーティングする方法(特開昭 58 - 57315 公報)、発泡性マイクロカプセルとなす方法(特開昭 52 - 76416 公報)、ゲル形成物質と油脂とにより微細な空隙を内包させる方法(特開昭 61 - 43108 公報)等がある。

(発明が解決しようとする問題点及び発明の目的)

上記の雑誌「製薬工場」に開示されている徐放化法により得られる製剤は、剤径が大であるために服用に際して困難が予測される点で好ましいものとは云えず、又特開昭 58 - 57315 公報等に開示されている徐放化製剤法は操作処理が煩雑であ

り且つ製造条件が厳しく、又工程数が大となって製造コストが上昇し、従って実用性に乏しい点に問題がある。

それ故に、本発明の基本的目的は、製造が容易であり、従って経済性を含めて実用性に優れた、ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤を提供することにある。

本発明の具体的目的是、上記の基本的目的にそった徐放性製剤であって、フラッシュ等の副作用の発現率やその程度が著しく低く、且つ生物学的利用率が著しく高い、ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤を提供することにある。

(問題点を解決し、目的を達成する手段及び作用)

本発明によれば、上記の問題点は、水溶性高分子物質を徐放化担体としていることを特徴とする、ニコチン酸誘導体を主剤とする徐放性製剤により解決されると共に、上記の目的が達成される。

薬物の徐放化担体としての水溶性高分子物質は

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、アルラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、グルコマンナン及びアラビアゴムから選択された少なくとも一種の物質であることができる。これらの水溶性高分子物質は水分、この場合は消化管液殊に胃液を徐々に吸収しながら潤滑し、次いで次第に溶解する性質を有しており、従って薬物であるニコチン酸誘導体の担体として2種以上を組合せて用いる場合には比重、潤滑性、粘着性等を考慮して、胃内における滞留時間の延長をもたらすように、選択されるのが好ましい。この水溶性高分子物質の含有量は製剤総重量に対して10-99重量%殊に25-90重量%であるのが好ましい。

主剤であるニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸アミド又はニコチン酸のプロドラッグとして既に知られている既述のニコモール、ヘプロニカート、ニセリトロール、イノシトールヘキサニコ

しい。

(製造例等)

次に比較例、製造例及び試験例に関する本発明を更に詳細に説明する。尚、比較例及び製造例において言及の略号とその意味は下記の通りである：

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース

比較例1

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
乳糖	240.0
軽質無水珪酸	5.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
	500.0 (g)

ニセリトロールに乳糖を添加して混合し、この混合物に軽質無水珪酸及びステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、次いでカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを125mg含有）。

チネート、酒石酸ニコチニックアルコール、ニコチン酸dl- α -トコフェロール等を挙げることができる。この主剤の含有量は製剤総重量に対して90-1重量%殊に75-10重量%程度が好ましい。本発明による徐放性製剤は、上記の主剤や徐放化担体の他に、必要であれば滑沢剤、賦形剤、着色剤、嗜味嗜臭剤等を含有していることができ、これらの内で滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類等を、賦形剤としては澱粉、デキストリン、乳糖、マンニトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、油類等を、又嗜味嗜臭剤としてはクエン酸、フマル酸、酒石酸、メントール、ハッカ、柑橘香料等を挙げができる。

本発明による徐放性製剤は、主剤に徐放化担体を添加し混合して、この混合物に必要に応じて上記のような滑沢剤、賦形剤、着色剤、嗜味嗜臭剤等を添加混合し、次いで常法により製剤化することにより調製することができる。剤型としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等が好ま

比較例2

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
精製白糖 (24-32 mesh)	250.0
HPC・エタノール溶液	10.0
オイドラギット	50.0
	560.0 (g)

遠心流動造粒装置にニセリトロール及び精製白糖を投入し、HPC・エタノール溶液をスプレーすることにより造粒して顆粒を得た。遠心流動造粒装置を用いて、この顆粒にオイドラギット (RL : RS = 3 : 7) の被膜コーティングを施して徐放性顆粒となし、次いでカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを125mg含有）。

製造例1

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
HPMC	100.0

ステアリン酸マグネシウム	<u>2.5</u>
	352.5 (g)

ニセリトロールに HPMC を添加して混合し、この混合物にステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、次いでカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを 125mg 完含有）。

製造例 2

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
HPMC	80.0
グルコマンナン	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.5</u>

ニセリトロールに HPMC 及びグルコマンナンを添加して混合し、この混合物にステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、次いでカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを 125mg 完含有）。



酸マグネシウムを添加して混合し、常法により湿式造粒して顆粒を得た。この顆粒をカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを 125mg 完含有）。

試験例 1 (主剤の放出試験)

a) 試料

供試試料として製造例 1 並びに比較例 1 及び 2 により得られたカプセル剤が用いられた。

b) 試験方法

「日局」第 11 改正一般試験法の内の「溶出試験法」に準ずる。

試験法：パドル法、100rpm

試料固定位置：試料をシンカーに入れ、溶出試験器の底に沈める

溶出試験液：崩壊試験法第一液、pH 1.2

c) 定量法

試験開始後に、溶出液を経時的に 5ml 完秤取し、これに溶出試験液を添加して全量を 25ml となし、波長 261nm における吸光度を測定し、

製造例 3

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
グルコマンナン	250.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.5</u>

502.5 (g)

ニセリトロールにグルコマンナンを添加して混合し、この混合物にステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、次いでカプセル充填機により処理してカプセル剤を得た（各カプセル剤はニセリトロールを 125mg 完含有）。

製造例 4

处方：

ニセリトロール	250.0 (g)
HPMC	80.0
ポリビニルアルコール	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.5</u>

352.5 (g)

ニセリトロールに HPMC 及びポリビニルアルコールを添加して混合し、この混合物にステアリン

予め作成しておいた換算線に照合して主剤であるニセリトロールの放出量を求め、放出率に換算する。

d) 結果及び考察

結果は第 1 図のグラフに示される通りであり、このグラフから、従来一般に汎用されてきた处方の製剤（比較例 1）は徐放効果の低いことが判り、又主剤の徐放性に関しては本発明による製剤（製造例 1）と一般的な徐放化処方の製剤（比較例 2）との間に大差の無いことが判る。

試験例 2 (経口投与における吸収試験 - 動物実験)

a) 試料

供試試料として製造例 1 及び 2 並びに比較例 1 及び 2 により得られたカプセル剤が用いられた。

b) 試験方法

ビーグル犬を実験動物として試料 1 カプセルを投与し、ニコチン酸の血中濃度変化を GC/MS により測定する。即ち、経時的に採血し、この血

液サンプルにニコチン酸-d4 標識体を添加し、薄層クロマトグラフによりニコチン酸部分を採取し、メチル化した後に GC/MS (SIM) にて血漿中のニコチン酸を定量する。

c) 結果及び考察

結果は第 2 及び 3 図に示される通りであった。

試験例 1 における主剤の放出試験結果から推測されるように、比較例 1 による製剤（従来法による一般的な製剤）においてはニコチン酸の血中濃度が投与後急激に上昇し、1 時間程度で最高レベルに達し、次いで比較的急激に下降すること、即ち、この型式の薬剤はフラッシュを発現させる可能性があり、また薬効の持続性を余り期待できないことが判る。一方、比較例 2 による製剤（従来法による一般的な徐放化製剤）は試験例 1 における主剤の放出試験では良好な結果を示したが、ニコチン酸の血中濃度が何時までたっても高いレベルに至らないこと、即ち薬物の充分な生物学的利用をもたらし得ないことが判明した。

これらに対して、製造例 1 及び 2 による製剤（本発明による製剤）の場合にはニコチン酸の血中濃度が穢やかに上昇し、投与から 2 - 3 時間後に最高レベルに達し、次いで穢やかに下降すること、即ち、本発明による製剤ではフラッシュが発現し難く、又薬効が長時間にわたって持続することが判明した。

試験例 3 (ヒトへの経口投与試験)

製造例 1 並びに比較例 1 及び 2 による製剤（2 カプセル、ニセリトロールとして 250mg 含有）を、健常人ボランティアに、食後経口投与してフラッシュの種類及び発生頻度を調べた。

結果は下記の表に示される通りであった。

	フラッシュの発生者数		
	比較例 1	比較例 2	製造例 1
種類			
ホテリ	14	2	3
紅潮	9	0	0
搔痒	10	0	0
ピリピリ感	19	1	2
発生者の総数 (被検者数)	22 (26)	2 (20)	3 (26)
発生率 (%)	84.6	10.0	11.5

この主剤が水溶性高分子物質により言わば包まれた状態で且つ充分に分散されているので、製剤を内服する場合に胃内に長時間（1 - 6 時間）滞留して主剤を徐々に溶解放出することが可能となり、その結果血中ニコチン酸濃度を緩徐に上昇させ、これによってフラッシュ等の副作用の発現を著しく抑制することができ、且つ長時間にわたり高いレベルに維持することができ、このことは薬物の生物学的利用率の向上を意味するので、薬物の吸収量が従来の製剤と同様で良いならば薬物の含有量を減少させることができ、従って安全性を更に向上させることができるとなる。

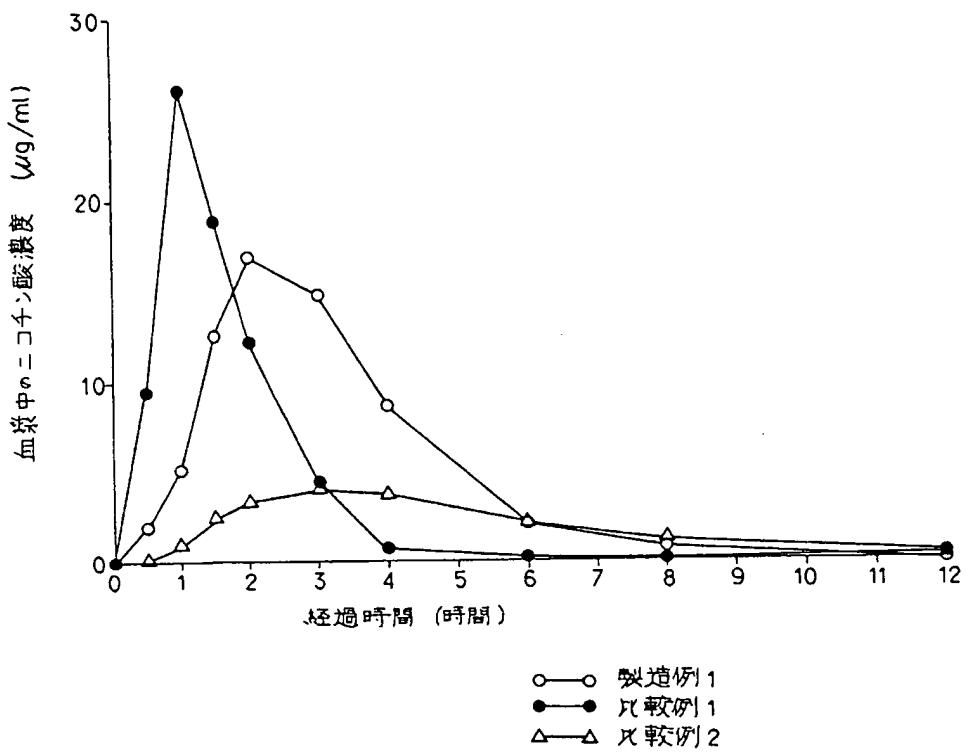
4. 図面の簡単な説明

第 1 図は主剤としてニセリトロールを用いた場合の本発明による製剤と従来技術による製剤における主剤の放出量の経時変化を示すグラフ、第 2 図は本発明による製造例 1 の製剤と従来技術による比較例 1 及び 2 の製剤を犬に経口投与した場合において、主剤であるニセリトロールから変化したニコチン酸の血中濃度の経時変化

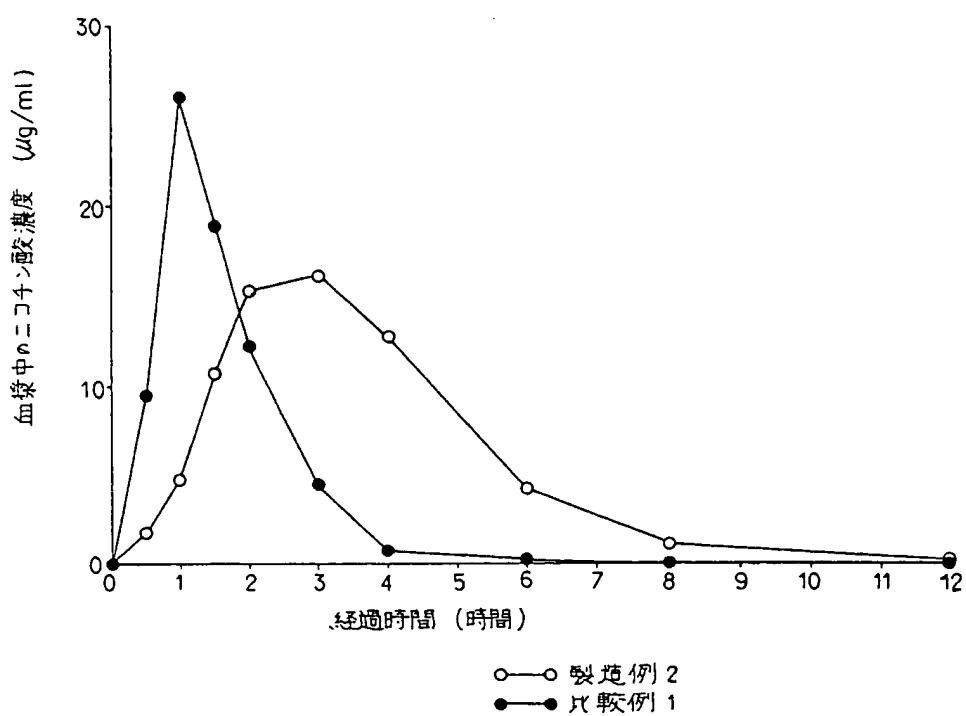
(発明の効果)

本発明による製剤によれば、ニコチン酸のプロドラッグとしてのニコチン酸誘導体を主剤とし、

第2図



第3図



第1頁の続き

②発明者	佐藤	誠	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
②発明者	渡辺	孝二	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
②発明者	杉本	学	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
②発明者	近藤	芳哉	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内
②発明者	澤井	喜一	愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内